

# SINERGIA EM INVESTIGAÇÃO CLÍNICA:

## MAIS DO QUE A SOMA DAS PARTES

EXEMPLO DE PARCERIA: HOSPITAL D. ESTEFÂNIA - ESTeSL

**Luís Pereira-da-Silva**

Hospital de Dona Estefânia, CHLC, EPE

Faculdade de Ciências Médicas, UNL

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, IPL

Lisboa, 15-12-2011



# SUMÁRIO

1. **Investigação:** Projecto → Trabalho de campo →

Publicação

2. **Vantagens da sinergia** interdisciplinar

interinstitucional

# 1. Investigação

# Fundamentação teórica

## Recém-nascidos muito prematuros

- Perdem todo ou maior parte do 3º trimestre de gestação - período de  $\uparrow$ aporte mineral  $\rightarrow$   $\downarrow$  massa óssea
- Primeiros dias após nascimento - não toleram totalidade da nutrição entérica  $\rightarrow$  **nutrição parentérica (NP)** *Clugston. Eur J Clin Nutr 1996*



# Fundamentação teórica

- O limiar para precipitação de fosfato de cálcio nas soluções de NP → limita o fornecimento de Ca e P por NP



*Pereira-da-Silva. Am J Health Syst*

*Pharm 2003*

# Fundamentação teórica

- ✓ A amplitude das doses recomendadas em recém-nascidos (RNs)

prematturos é muito grande (mg.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>): Ca 40\* - 120\*\* ; P 31 – 71

\**ASPEN. JPEN 2004*, \*\* *ESPGHAN. JPGN 2005*

- ✓ Doses mais baixas → risco de comprometer a formação óssea - a

curto e longo prazo *Rauch. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002*

# Fundamentação teórica

- ✓ A fosfatase alcalina e a fosforémia (usados por rotina) → indicadores fracos da mineralização óssea em prematuros (comparativamente com DEXA) *Faerk. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002*
- ✓ Actualmente → não existe método simples, portátil e confiável para detectar défice de massa óssea em recém-nascidos prematuros

# Fundamentação teórica

## Ultrassonografia Quantitativa (USQ)

- ✓ Método recente não invasivo, rápido, portátil, permite movimentos
- ✓ Mede: Robustez óssea (*bone strength*)



Unidade de medida: velocidade do

som - *speed of sound* (*SOS*)  $\text{m.s}^{-1}$





# Fundamentação teórica

DEXA	USQ
Conteúdo mineral Dimensão óssea	Robustez óssea ( <i>bone strength</i> ) <ul style="list-style-type: none"><li>• Densidade</li><li>• Espessura da cortical</li><li>• Elasticidade</li><li>• Micro-arquitetura</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ionizante</li><li>• Equipamento fixo</li><li>• Quietude do paciente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Não ionizante</li><li>• Portátil</li><li>• Permite movimentos</li></ul>

# Fundamentação teórica

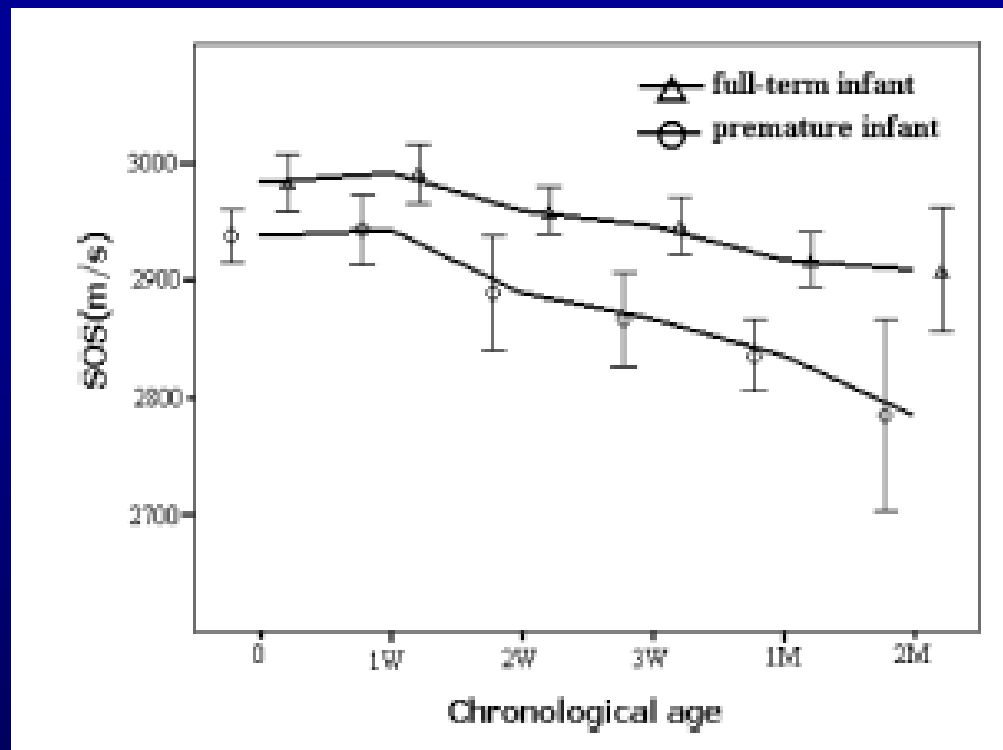
## Ultrassonografia Quantitativa (USQ)

### Em RNs e pequenos lactentes:

- ✓ Metodologia padronizada, mas não validada *Littner. J Pediatr Endocrinol Metab 2003*
- ✓ Ausência de correlação com DEXA, mas pode ser usado em complementaridade *Gianni. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008*

# Fundamentação teórica

Quase todos estudos  
longitudinais  
→ **declínio** da robustez óssea  
nas semanas após o  
nascimento, **especialmente em**  
**prematturos**, seguido de  
recuperação



*Liao. Pediatr Radiol 2005*

*Litmanovitz. Pediatrics 2003, Litmanovitz. J Perinat Med 2004, Ritschl.*

*Pediatr Res 2005, Liao. Pediatr Radiol 2005, Tomlinson. J Pediatr 2006*

# Hipótese

- Em crianças nascidas prematuramente: um aporte mais elevado de Ca e P por NP após o nascimento, pode prevenir a curto prazo o descrito declínio da robustez óssea.

# Objectivo

- Avaliar o efeito de duas doses de Ca e P fornecidas precocemente por NP, na robustez óssea de crianças nascidas prematuramente, avaliada do nascimento até à alta hospitalar.

# Métodos

## Desenho

Ensaio aleatorizado com tripla ocultação, de dois regimes de Ca e P por NP:

- ✓ Os investigadores (ESTeSL) que mediram por USQ - desconheciam os regimes de Ca e P
- ✓ A farmacêutica (HDE) que preparou a NP – desconhecia as medições por USQ
- ✓ Os neonatologistas (HDE) - desconheciam quer as medições por USQ, quer os regimes de Ca e P.

# Métodos

## Aspectos ético-legais

- ✓ Estudo aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Dona

Estefânia (HDE)

- ✓ Solicitado o consentimento informado dos pais
- ✓ Informação sobre raça ou etnia – registo não permitido por lei

# Métodos

## Indivíduos

- Recrutamento: Fev.2006 - Out.2008 – RNs  $\leq 33$  semanas gestação admitidos consecutivamente na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do HDE
- Incluídos: RNs necessitando NP > 1 semana
- Não incluídos : RNs com malformações congénitas major, doenças graves do SNC, ósseas ou musculares



# Métodos

## Intervenção - NP

Maioria dos RNs receberam NP > 1º dia vida, aleatorizados:

- Dose de Ca ( $\text{mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ )

*Low dose – LD: 45 (ASPEN. JPEN 2004)*

*High dose – HD: 75 (ESPGHAN. JPGN 2005); limite: 60  $\text{mg.100 ml}^{-1}$*

- Rácio Ca:P (mg) 1.7:1 (ASPEN. JPEN 2001) → P LD: 26.5; HD: 44.1
- Fontes - Ca: gluconato Ca 10%; P: glicerofosfato de Na (Glycophos®)

# Métodos

## Controlo de outros factores

Protocolo semelhante:

- **NP:** Aporte dos restantes nutrientes - energia, aminoácidos e Mg
- **Nutrição entérica:** alimentação entérica trófica; preferência leite materno (LM);  $LM > 100 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{d}^{-1} \rightarrow$  fortificação; LM insuficiente  $\rightarrow$  fórmula para pré-termo
- **Suplementação vitamina D** por via parentérica e entérica

# Métodos

## Controlo de outros factores

Protocolo semelhante:

- Estimulação precoce – fisioterapeutas

Registo:

- Terapêutica com diuréticos e corticosteróides
- Proporção leves (LIG) e grandes para a idade de gestação (GIG)

*(Kramer. Pediatrics 2001)*

# Métodos

**Abandono (*drop-outs*)** – em caso de:

- Hiper- ou hipocalcemia e hiper- ou hipofosfatemia (valores de referência - *Thomas' Clin Chem 1968*).
- Interrupção de NP por qualquer razão
- Restrição hídrica  $\leq 130 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$  após a 1ª semana de vida
- Óbito, alta ou transferência

# Métodos

## Robustez óssea

### Ultrassonografia Quantitativa (USQ)

- SOS medida na tíbia (Sunlight Omnisense 7000P®); sonda CS para prematuros – **equipamento da ESTeSL**
- 1ª medição (SOS basal) nos 5 dias após o nascimento, reflectindo o *status* ósseo intrauterino → Posteriormente, medição semanal SOS até á alta



# Métodos

## Robustez óssea

### Ultrassonografia Quantitativa (USQ)

- Medições por 1 de 3 observadores (ESTeSL): CV intra- and inter-observador 1.1% e 1.2%, respectivamente. Exactidão do instrumento de 0.25-0.50% (informação do fabricante)
- Principal resultado da intervenção por NP: baixa robustez óssea (SOS <percentil 10) – valores de referência em RNs de termo e pré-termo em Portugal (*Pereira-da-Silva. Early Hum Dev 2008, abstract*).



# Métodos

## Análise estatística

- Dimensão da amostra calculada em 85 RNs baseado na potência de 80% para detecção de modificações de  $\geq 30$  m/s de SOS ao longo do estudo (individual), baseado num mínimo de 3 medições
- Normalidade de variáveis contínuas numéricas (SOS) – teste Kolmogorv-Smirnov.
- Dados expressos como média (DP) ou mediana (quartis) e comparados usando testes *t* student, one-way ANOVA, Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis.

# Métodos

## Análise estatística

- Comparação de associações entre variáveis - Spearman rank correlation; Estabelecimento do nível de associações entre múltiplas variáveis medidas – análise de covariância (ANCOVA)
- Proporções comparadas entre between variables using either  $\chi^2$  test or Fisher Exact test, as appropriate.
- Proportions within one variable compared using binomial test.



# Métodos

## Análise estatística

- Análise de regressão logística – para identificar determinantes do resultado (robustez óssea) no modelo explicativo que incluiu variáveis demográficas, clínicas e nutricionais.
- Análise de sobrevivência (proporção de robustez óssea) comparada usando o teste de Wilcoxon (Gehan).
- Considerados significativos valores  $p < 0.05$
- Análise estatística realizada usando os programas XL STAT V7.0, SPSS 11.0, Statcalc e Microsoft Excel 2000.

# Resultados

Recrutados ao nascer 91 RNs, mas 5 interromperam NP na 1ª semana de vida (hipernatrémia , oligúria e hipercaliémia).

Incluídos apenas 86 - média (DP) de IG 29.6 (2.1) semanas, peso ao nascer 1262 (0.356) g, aleatorizados:

➤ Grupo LD = 40

➤ Grupo HD = 46

# Resultados

IG, PN e duração NP não diferiu entre grupos.

Género feminino predominou no grupo LD.

	LD	HD	<i>p</i>
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>46</b>	
IG (semanas), média (DP)	29.5 (2.1)	29.9 (2.1)	0.486
Peso ao nascer (kg), média (DP)	1.084 (0.301)	1.192 (0.350)	0.134
Género (masculino/feminino)	11/29*	27/19 <sup>#</sup>	<b>0.004</b>
Duração NP (dias), média (DP)	14.1 (7.2)	14.3 (10.4)	0.275
LD – baixa dose; HD – alta dose. * teste binomial, $p=0.007$ ; <sup>#</sup> teste binomial, $p=0.302$			

# Resultados

Medição semanal	LD			HD		
	N	Idade (dias)		N	Idade (dias)	
		média	DP		média	DP
1	40	3.2	1.55	46	3.2	1.70
2	40	10.2	1.56	46	10.2	1.72
3	35	17.3	1.60	40	17.1	1.73
4	27	24.0	1.69	32	24.2	1.74
5	21	30.8	1.78	24	30.6	1.38
6	17	37.8	1.64	17	37.9	1.56

# Resultados

Sem diferenças significativas entre os grupos:

- ✓ Tratamento com diuréticos, corticosteróides pré-natais e pós-natais .
- ✓ Proporção de LIG e GIG em qualquer das medições semanais SOS.
- ✓ Aportes energético, proteico, Mg e vitamina D nas 24 horas precedentes a cada medição semanal SOS

# Resultados

Aporte parentérico + entérico de Ca e P - 24h antes de cada medição.

Aporte **significativamente maior \*** antes da **Medição 1** no grupo HD.

Medição	Aporte Ca (mg.kg <sup>-1</sup> )		Aporte P (mg.kg <sup>-1</sup> )	
	LD Média (percentil 25–75)	HD Média (percentil 25–75)	LD Média (percentil 25–75)	HD Média (percentil 25–75)
<b>1</b>	<b>41.55 *</b> (37.6-57.5)	<b>74.5 *</b> (56.0-90.6)	<b>27.9 *</b> (26.4-37.8)	<b>43.2 *</b> (31.7-50.3)
2	55.45 (44.85-139.4)	86.65 (65.45-140.8)	31.5 (26.6-73.1)	48.85 (36.9-74.6)
3	76.3 (40.6-147.9)	92.55 (41-158.6)	38.1 (21.1-78.4)	48.6 (21.3-84.1)
4	144.8 (74.3-156.1)	93.75 (41.83-155.9)	76.7 (39.3-82.7)	65.7 (21.73-82.6)
5	148.9 (79.55-155.7)	127.85 (61.18-153.53)	78.9 (43.2-85.5)	74.4 (30.28-82.95)
6	144.3 (84-153)	151.2 (96.3-158.5)	76.5 (42.5-81.1)	80.7 (49.8-85.6)

# Resultados

Aporte de Ca e P da 1ª → 6ª semana: < por NP e > via entérica

Medição	% Ca parentérico		% P parentérico	
	LD Média (percentil 25–75)	HD Média (percentil 25–75)	LD Média (percentil 25–75)	HD Média (percentil 25–75)
1	90.6 (49.4-100.0)	92.6 (68.6-100.0)	91.5 (52.5-100.0)	93.2 (71.0-100.0)
2	49.1 (0.0-95.7)	0.0 (0.0-81.0)	53.1 (0.0-96.4)	0.0 (0.0-82.5)
3	0.0 (0.0-43.9)	0.0 (0.0-24.3)	0.0 (0.0-46.6)	0.0 (0.0-25.3)
4	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
5	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
6	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)

# Resultados

Grupo HD: **Valor absoluto SOS ( $\text{m.s}^{-1}$ ) significativamente maior**  
**> 5ª semana de vida (após ter suspenso NP)**

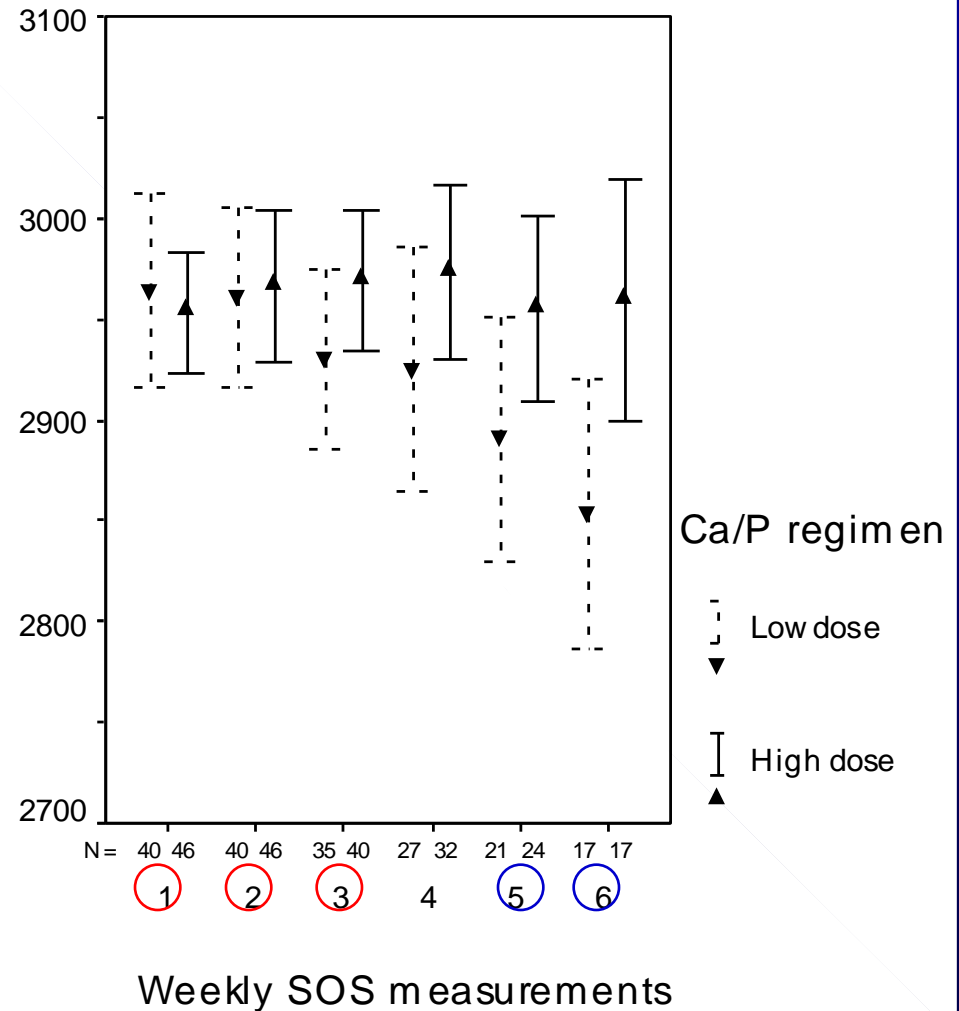
Medição	LD		HD		$\chi^2$
	mean	SD	mean	SD	$p$
1	2964	152	2953	102	0.697
2	2961	142	2966	126	0.969
3	2930	132	2969	110	0.087
4	2925	156	2973	123	0.070
<b>5</b>	2890	138	<b>2955</b>	112	<b>0.035</b>
<b>6</b>	2853	139	<b>2959</b>	123	<b>0.011</b>
Kruskal-wallis, $p=0.027$			Kruskal-wallis, $p=0.976$		



# Resultados

## Grupo HD :

- **Valor SOS** ( $\text{m.s}^{-1}$ )  
significativamente maior > 5ª semana vida (Kruskal-wallis,  $p=0.027$ )
- Média SOS nunca < valor basal, mantendo-se significativamente estável (Kruskal-wallis,  $p=0.976$ )



# Resultados

Grupo HD: **Baixa Robustez Óssea** (SOS <percentil 10)

significativamente **menos frequente > 2ª semana** de vida (Wilcoxon,  $p=0.0002$ )

Medição	LD		HD		$\chi^2$
	N	%	N	%	$p$
1	6/40	15.0	5/46	10.9	0.400
2	10/40	25.0	2/46	<b>4.3</b>	<b>0.006</b>
3	12/35	34.3	5/40	<b>12.5</b>	<b>0.024</b>
4	11/27	40.7	4/32	<b>12.5</b>	<b>0.014</b>
5	11/21	52.4	4/24	<b>16.7</b>	<b>0.013</b>
6	11/17	64.7	0/17	<b>0</b>	<b>0.000</b>

# Resultados

Grupo HD:

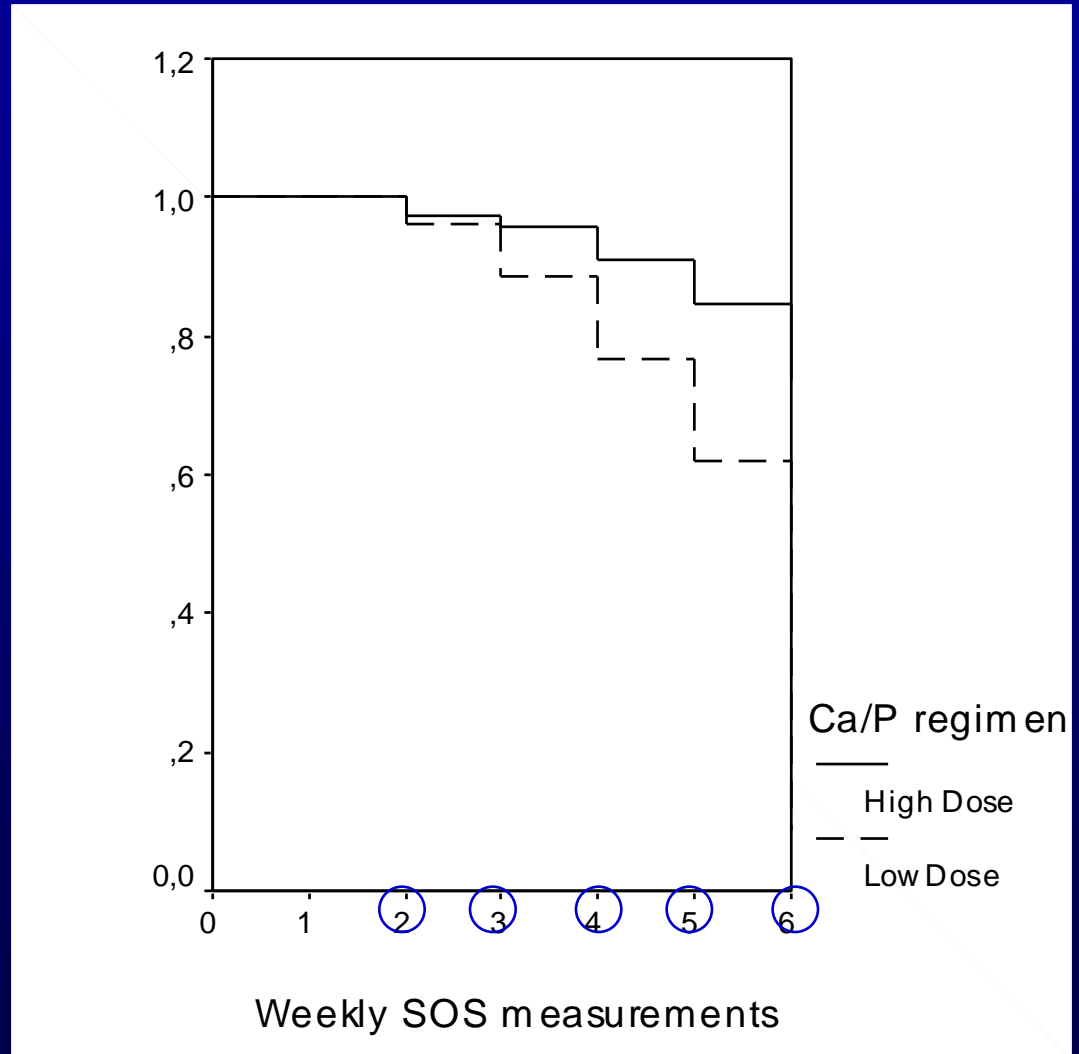
Baixa Robustez Óssea

(SOS < percentil 10)

significativamente **menos**

**frequente** > 2ª semana de

vida (Wilcoxon,  $p=0.0002$ )



# Resultados

- O aporte parentérico de Ca foi o factor mais significativo - no modelo explicativo (análise por regressão logística) para a Baixa Robustez Óssea.
- Papel do género: Embora não possa ser totalmente demonstrado, não houve confundimento por este factor na análise

# Discussão

- Há forte evidência de que o aporte parentérico de Ca e P influencia a evolução da robustez óssea em prematuros
- Demonstrado o efeito independente de dois regimes diferentes parentéricos de Ca e P na robustez óssea → semelhança de outros factores:
  - Protocolos parentérico e entérico (aporte de energia, proteína, Mg e vitamina D)
  - Protocolo de estimulação precoce
  - Diuréticos, corticosteróides pré- e pós-natal, e proporção de LIG e GIG

# Discussão

## Limitação

- O aporte parentérico e entérico de energia, proteína, Mg e vitamina D foi estimado nas 24h precedentes a cada medição SOS, mas esta estimativa pode não reflectir o aporte acumulado de nutrientes nos 7 dias precedentes.

Todavia, o padrão do aporte nas 24h precedentes provou reflectir uma homogeneidade consistente entre os grupos, exceptuando antes da 1ª medição SOS em que o grupo HD recebeu maior aporte de Ca e P como esperado.

# Discussão

Não há aparente heterogeneidade entre os indivíduos que abandonaram o estudo e os que permaneceram. A maioria do abandono foi por transferência ou alta por boa evolução, similar em entre os grupos. A diferença entre as proporções de Baixa Robustez Óssea manteve-se significativa nas idades mais avançadas, apesar da progressiva redução da amostra → interpretada como evidência forte de associação de associação.

# Discussão

Prestridge et al (1993) também testaram o efeito de dois diferentes regimes de Ca e P por NP em RNs prematuros:

- **Maior conteúdo mineral ósseo** ( $\neq$  de robustez óssea) por absorciometria de feixe único de energia (single photon absorptiometry) – nos que receberam **maior aporte mineral precoce**
- O efeito persistiu várias semanas depois da interrupção da NP  
(programação ?)



# Discussão

Tanto quanto sabemos, ainda não tinha sido descrito em crianças nascidas prematuramente o efeito preventivo, independente, a curto prazo, de um maior aporte parentérico precoce de Ca e P no declínio da robustez óssea após o nascimento.

# Conclusão

- ✓ A prescrição precoce de Ca 75 mg.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> e P 44 mg.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> por NP contribuiu significativamente para prevenir o declínio da robustez óssea nas primeiras semanas após o nascimento, em crianças prematuras.
- ✓ Será necessário estudo evolutivo mais longo para avaliar possíveis benefícios de longo prazo desta intervenção, na saúde óssea desta população.

Manuscrito submetido a

Journal of Pediatric Gastroenterology  
and Nutrition

✓ Órgão oficial de ESPGHAN e  
NASPGHAN

✓ Factor de impacto 2.183



# Early High Calcium and Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Short-term Bone Strength Decline in Preterm Infants

*\*L. Pereira-da-Silva, †A.B. Costa, †L. Pereira, †A.F. Filipe, \*D. Virella, \*E. Leal,  
†A.C. Moreira, ‡M.L. Rosa, †L. Mendes, and \*M. Serelha*

*(JPGN 2011;52: 203–209)*

From the \*Neonatal Intensive Care Unit, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, the †Dietetics and Nutrition, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, and the ‡Pharmacy Service, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisbon, Portugal.

## **2. Vantagens da Sinergia**

# Vantagens

**Colaboração Interdisciplinar Interinstitucional**

$$\text{HDE} + \text{ESTeSL} = 2$$

# Sinergia

## HDE

(UCIN + Serviços Farmacêuticos)

1. Beneficiou de investigação **sem necessidade financiamento** – equipamento caro (USQ)
2. Beneficiou de colaboração de **investigadores externos** (estudantes ESTeSL) dedicados em exclusividade ao projecto
3. Beneficiou de enriquecimento **curricular institucional e pessoal** (médicos, farmacêutica)

# Sinergia

## ESTeSL

(Licenciatura em Dietética e Nutrição)

4. Beneficiou de investigação de elevada qualidade - a estudantes das unidades curriculares **Investigação Aplicada** em Dietética I e Dietética II
5. Beneficiou de **enriquecimento curricular precoce** de estudantes - profissionais a curto prazo
6. Beneficiou de enriquecimento **curricular institucional** e **pessoal** (docentes)



# Conclusão

## SINERGIA

Colaboração Interdisciplinar Interinstitucional

MAIS DO QUE A SOMA DAS PARTES

$$\text{HDE} + \text{ESTeSL} > 2$$

**OBRIGADO**